

(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **11292764 A**

(43) Date of publication of application: **26 . 10 . 99**

(51) Int. Cl

**A61K 31/44  
// C07D401/04**

(21) Application number: **10094721**

(22) Date of filing: **07 . 04 . 98**

(71) Applicant: **MITSUI CHEM INC**

(72) Inventor: **SAKASAI KAZUYA  
MITA SHIGEYOSHI  
KAWAMO HIROSHI  
YOKOYAMA TATSURO**

(54) **THERAPEUTIC AND/OR PREVENTIVE AGENT  
FOR DISEASE ASSOCIATED WITH GLUTAMIC  
ACID COMPOUND**

(57) Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject agent (s) for diseases associated with glutamic acid and/or protein kinase C.

SOLUTION: This therapeutic and/or preventive agent (s)

contains, as active ingredient, R-(*-*)-5-methyl-1-nicotinoyl-2-pyrazoline or a pharmaceutically acceptable salt thereof. This agent (s) inhibits the liberation of glutamic acid and also has the activity to inhibit the activation of protein kinase C, therefore effectively mitigates glutamic acid toxicity and is useful in the treatment and/or prevention of the above-mentioned diseases.

COPYRIGHT: (C)1999,JPO

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平11-292764

(43)公開日 平成11年(1999)10月26日

(51)Int.Cl.  
A 6 1 K 31/44  
// C 0 7 D 401/04

識別記号  
A B L  
2 3 1

F I  
A 6 1 K 31/44  
C 0 7 D 401/04  
A B L  
2 3 1

審査請求 未請求 請求項の数11 O.L (全 5 頁)

(21)出願番号 特願平10-94721

(22)出願日 平成10年(1998)4月7日

(71)出願人 000005887  
三井化学株式会社  
東京都千代田区霞が関三丁目2番5号

(72)発明者 逆井 一也  
千葉県茂原市東郷1144番地 三井化学株式  
会社内

(72)発明者 三田 成良  
千葉県茂原市東郷1144番地 三井化学株式  
会社内

(72)発明者 川面 博  
千葉県茂原市東郷1900番地の1 三井製薬  
工業株式会社内

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 グルタミン酸類が関与する疾患の治療および／または予防薬

(57)【要約】

【課題】 グルタミン酸および／またはプロテインキナーゼCの関与する疾患の治療および／または予防剤を提供する。

【解決手段】 R-( - )-5-メチル-1-ニコチノイル-2-ピラゾリンまたはその医薬品として許容される塩類を有効成分として含有するグルタミン酸および／またはプロテインキナーゼCの関与する疾患の治療および／または予防剤。

【効果】 グルタミン酸の遊離を抑制し、かつプロテインキナーゼCの活性化を抑制する作用も有することから、効果的にグルタミン酸毒性を軽減させ、グルタミン酸および／またはプロテインキナーゼCの関与する疾患の治療および／または予防に有用である。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 R-(−)-5-メチル-1-ニコチノイル-2-ビラゾリンまたはその医薬品として許容される塩類を有効成分として含有するグルタミン酸が関与する視神経疾患治療剤。

【請求項2】 R-(−)-5-メチル-1-ニコチノイル-2-ビラゾリンまたはその医薬品として許容される塩類を有効成分として含有するプロテインキナーゼCが関与する視神経疾患治療剤。

【請求項3】 視神経疾患がプロテインキナーゼCが関与することを特徴とする請求項1に記載の治療剤。

【請求項4】 R-(−)-5-メチル-1-ニコチノイル-2-ビラゾリンまたはその医薬品として許容される塩類を有効成分として含有するグルタミン酸が関与する神経性疼痛治療剤。

【請求項5】 R-(−)-5-メチル-1-ニコチノイル-2-ビラゾリンまたはその医薬品として許容される塩類を有効成分として含有するプロテインキナーゼCが関与する神経性疼痛治療剤。

【請求項6】 グルタミン酸が関与する視神経疾患が緑内障である請求項1記載の治療剤。

【請求項7】 プロテインキナーゼCが関与する視神経疾患が緑内障である請求項2又は3記載の治療剤。

【請求項8】 グルタミン酸が関与する視神経疾患が糖尿病性網膜症である請求項1記載の治療剤。

【請求項9】 プロテインキナーゼCが関与する視神経疾患が糖尿病性網膜症である請求項2又は3記載の治療剤。

【請求項10】 グルタミン酸が関与する視神経疾患が虚血性視神経網膜症、黄斑変性症、網膜中心動脈閉塞症、網膜中心静脈閉塞症、網膜中心動脈分枝閉塞症、網膜中心静脈分枝閉塞症または未熟児網膜症である請求項1記載の治療剤。

【請求項11】 プロテインキナーゼCが関与する視神経疾患が虚血性視神経網膜症、黄斑変性症、網膜中心動脈閉塞症、網膜中心静脈閉塞症、網膜中心動脈分枝閉塞症、網膜中心静脈分枝閉塞症または未熟児網膜症である請求項2又は3記載の治療剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明はR-(−)-5-メチル-1-ニコチノイル-2-ビラゾリンまたはその医薬品として許容される塩類を有効成分として含有する、グルタミン酸および/またはプロテインキナーゼCの関与する疾患の治療および/または予防剤に関するものである。

## 【0002】

【従来の技術】 グルタミン酸は興奮性神経伝達物質としてグルタミン酸受容体に作用し、過剰に存在した場合、中枢神経系および末梢神経において神経細胞の異常興

奮をもたらし、神経細胞を死に至らしめる。さらに死細胞は多量のグルタミン酸を遊離させ、周囲の神経細胞をも連鎖的に死に至らしめることができる。特に、細胞が虚血状態に陥ったとき、本現象が顕著に引き起こされる。これまでに、このグルタミン酸の毒性を軽減するものとして、グルタミン酸受容体の遮断薬、カルシウム拮抗剤またはグルタミン酸受容体刺激によるプロテインキナーゼCの活性化を阻止するための酵素阻害剤などが知られている。

【0003】 神経性疼痛は、プロテインキナーゼCのアイソザイムであるPKC $\gamma$ を欠損させたマウスでの研究(SCIENCE(1997年)、279頁)によれば、ワイルドマウスと比較してPKC $\gamma$ 欠損マウスにおいて、明らかに神経性疼痛を引き起こさないことが示されている。

【0004】 緑内障は40才以上の人口の約3.5%に認められている。これをわが国の人口構成にあてはめてみると、200万人の患者が予測され、わが国での失明原因の第4位となっている。緑内障の薬物療法としてはこれまでに、副交感神経作動薬、 $\beta$ 遮断薬、交感神経刺激薬、 $\alpha$ 1遮断薬、代謝型プロスタクランジン系薬剤、炭酸脱水酵素阻害薬、高浸透圧剤が開発されてきている。しかしながら、これらは眼圧下界を目的としたものであり、眼圧降下によって視神経障害をきたす症例があり、また低眼圧緑内障患者も多く報告されている(薬局(1997年)、37頁、Drug and Market Development(1995年)、272頁)。

【0005】 緑内障の視神経障害機構については、血管障害の関与が推察されている。眼圧の上昇から、視神経乳頭が圧迫され軸索流の停止あるいは網膜中央動脈の圧迫をきたす血流障害である(眼科診療ブックティス10緑内障診療の進め方(1994年)、78頁)。従つて、視神経細胞に対して血流障害によって引き起こされるグルタミン酸毒性を軽減する薬物の開発が望まれる。

【0006】 糖尿病網膜症は糖の異常代謝から基底膜肥厚、網膜毛細管の壁細胞消失、内皮細胞変性、糖蛋白の沈着により、毛細血管留出や出血、滲出性の変化が起き、毛細血管の閉塞部は虚血状態となり、グルタミン酸毒性の軽減による薬物治療が考えられる。

【0007】 虚血性視神経症は栄養血管の閉塞により、視神経が虚血に陥り、細胞壊死を引き起こすことから、神経細胞を保護する目的で、グルタミン酸毒性の軽減による薬物治療の可能性が考えられる。

【0008】 黄斑変性症と未熟児網膜症についてもグルタミン酸毒性の軽減による薬剤治療が考えられる。すなわち、前者の疾患のうち中心性漿液性脈絡網膜症や中心性滲出性脈絡網膜症では、脈絡膜より漿液や血液が網膜下に滞留することから、また後者では高濃度酸素状態にさらされることに起因した網膜血管末梢部に閉塞性変化が現れることより、いずれも虚血性の神経細胞障害であ

る。

【0009】網膜中心動脈閉塞症、網膜中心動脈分枝閉塞症、網膜中心靜脈閉塞症、網膜中心靜脈分枝閉塞症においても、その疾患の原因としてはいずれも瘤状板あるいは分枝付近で血栓が生じ、虚血による神経細胞死が認められることより、グルタミン酸毒性の軽減が有効な治療法として考えられる。

【0010】特公平6-2742号公報および特公平6-62609号公報に、アシルピラゾリン類が脳血管障害剤として記載されているが、グルタミン酸毒性の軽減作用や神経性疼痛、視神経障害についての記載はない。また、WO9738691号には、N-メチル-D-アスパラギン酸受容体拮抗作用を有する三環系含塩素化合物が網膜神經障害治療剤として開示されているが、本発明の化合物とは類似性もなく、さらに本発明の化合物は、N-メチル-D-アスパラギン酸受容体には作用しない。

### 【0011】

【発明が解決しようとする課題】本発明の課題は、グルタミン酸毒性を軽減させることにより、グルタミン酸および/またはプロテインキナーゼCの関与する疾患の治療および/または予防剤を提供することにある。

【0012】本発明の目的は、R-( $-$ ) - 5-メチル-1-ニコチノイル-2-ピラゾリンまたはその医薬品として許容される塩類を有効成分として含有するグルタミン酸および/またはプロテインキナーゼCが関与する疾患の治療および/または予防剤を提供することにある。

### 【0013】

【課題を解決するための手段】本発明者等は、グルタミン酸遊離抑制作用とプロテインキナーゼC活性化抑制作用を同時に有する化合物を見いだし、より効果的にグルタミン酸毒性を軽減させ、グルタミン酸および/またはプロテインキナーゼCの関与する疾患の治療および/または予防剤として本発明を完成するに至った。

【0014】すなわち、本発明は、[1] R-( $-$ ) - 5-メチル-1-ニコチノイル-2-ピラゾリンまたはその医薬品として許容される塩類を有効成分として含有するグルタミン酸が関与する視神経疾患治療剤、

[2] R-( $-$ ) - 5-メチル-1-ニコチノイル-2-ピラゾリンまたはその医薬品として許容される塩類を有効成分として含有するグルタミン酸が関与する視神経疾患治療剤、[3] R-( $-$ ) - 5-メチル-1-ニコチノイル-2-ピラゾリンまたはその医薬品として許容される塩類を有効成分として含有するグルタミン酸が関与する神経性疼痛治療剤、または、[4]

R-( $-$ ) - 5-メチル-1-ニコチノイル-2-ピラゾリンまたはその医薬品として許容される塩類を有効成分として含有するプロテインキナーゼCが関与する神経性疼痛治療剤である。

10

### 【0015】

【発明の実施の形態】次に本発明についてさらに詳しく説明する。

【0016】グルタミン酸および/またはプロテインキナーゼCの関与する疾患としては例えば、神経性疼痛や視神経障害が挙げられる。視神経障害としてはさらに、緑内障、糖尿病性網膜症、虚血性視神経網膜症、黄斑変性症、網膜中心動脈閉塞症、網膜中心静脈閉塞症、網膜中心動脈分枝閉塞症、網膜中心静脈分枝閉塞症または未熟児網膜症等が挙げられる。

【0017】本発明に係る化合物であるR-( $-$ ) - 5-メチル-1-ニコチノイル-2-ピラゾリンは、特公平6-2742号公報あるいは特公平6-62609号公報に記載の公知の方法で製造できる。本発明に係る上記の化合物の塩類としては、医薬として許容される塩であれば特に制限はなく、例えば、塩酸塩、硫酸塩、磷酸塩、臭化水素酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタクシルホン酸塩、バラトルエンスルホン酸塩、シュウ酸塩、マンデル酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、コハク酸等が挙げられる。

【0018】本発明の治療または予防剤は、点眼剤、眼膏剤、注射剤などの局所用剤、および錠剤、カプセル剤、顆粒剤、静脈用注射剤等の全身用剤として用いられる。

【0019】本発明の治療剤の一日あたりの投与量は本発明に係る化合物の投与量として、点眼剤では本発明化合物の濃度が0.001~1.0%で、好ましくは0.001~0.1%の点眼液を一日あたり1~数回投与し、全身用剤で経口投与する製剤では本発明化合物1.0~1,000mg、好ましくは1.00~3.00mgを含有する製剤を一日あたり1~3回投与し、静脈用注射剤では本発明化合物を1~4.00mg、好ましくは2.0~2.00mgを含有する製剤を生理食塩水等の輸液と共に一日あたり1~2回点滴静注するが、これらの製剤の投与量、投与回数は治療効果に応じて増減する。

【0020】本発明に係る化合物を点眼剤としてもらひる場合は、本発明化合物以外に点眼剤として通常もらひられる、クロロブタノール、塩化ベンザルコニウム、パラオキシ安息香酸メチル等の保存剤、塩化ナトリウム、塩化カリウム、濃グリセリン等の等張化剤、磷酸ナトリウム、ほう酸などの緩衝化剤、希塩酸、水酸化ナトリウム等のpH調節剤、メチルセルロース、コンドロイチン硫酸等の増粘剤等を必要に応じて適宜添加する。

【0021】また全身用の錠剤としてもらひる場合は、乳糖、結晶性セルロースなどの賦形剤、カルボキシメチルセルロースカルシウム(CMC-Ca)等の崩壊剤、ステアリン酸マグネシウム、タルク等の滑潤剤を添加する。

【0022】また静脈用注射剤としてもらひる場合は、塩酸等のpH調節剤、塩化ナトリウム、マンニトール等

30

40

50

の等強化剤を適宜添加する。

## 【0023】

## 製剤例1 (点眼剤)

(点眼液 100ml 中)	
R-( )-5-メチル-1-ニコチノイル-2-ピラゾリン	10mg
塩化ナトリウム	900mg
塩化ベンザルコニウム	10mg
ほう酸	800mg
ほう砂	33mg
滅菌精製水	適量

## 【0024】

## 製剤例2 (眼軟膏)

R-( )-5-メチル-1-ニコチノイル-2-ピラゾリン	0.02g
流動パラフィン	10g
白色ワセリン	90g

## 【0025】

## 製剤例3 (錠剤)

9mm径錠剤 1錠あたり	
R-( )-5-メチル-1-ニコチノイル-2-ピラゾリン	200.0mg
乳糖	27.9mg
コーンスターク	11.9mg
ヒドロキシプロピルセルロース	5.2mg
カルボキシメチルセルロースカルシウム	13.0mg
ステアリン酸マグネシウム	2.0mg
この錠剤のコーティング剤として 1錠あたり	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース (RW)	4.4mg
酸化チタン	2.1mg
マクロゴール 6000R	0.5mg

## 【0026】

## 製剤例4 (5ml 静脈用注射剤)

(注射液 100ml 中)	
R-( )-5-メチル-1-ニコチノイル-2-ピラゾリン	1.5g
D-マンニトール	3.6g
希塩酸	適量
注射水	適量

【0027】評価例1 グルタミン酸遊離抑制作用  
SD系の雄性ラットを使用して、断頭後、全脳を摘出し、  
氷冷した栄養液中にてロータリースライサーで400μmの  
海馬スライスを作成した。海馬スライスを50mm<sup>2</sup>のchamber  
内に入れてsuperfusion法により、50mM KClで1分間刺  
激し、回収液中のグルタミン酸濃度をHPLCで測定した。  
薬物未処置群においては、海馬スライスからのグルタミ  
ン酸遊離量は、刺激前の6.9倍に増加した。一方、本發  
明化合物0.1、1、10および100μMの処置によって、それ  
ぞれ、4.8、3.8、4.0および3.8倍となり、グルタミン酸  
の遊離を有意に抑制した。

【0028】評価例2 プロテインキナーゼC活性化の  
抑制作用

SD系の雄性ラットを使用して、断頭後、全脳を摘出し、  
氷冷した栄養液中にてロータリースライサーで400μmの

\* 【実施例】以下に本発明の製剤例、評価例を記載する  
\* が、本発明はこれらに限定されるものではない。

海馬スライスを作成した。海馬スライスを50mm<sup>2</sup>のchamber  
内に入れてsuperfusion法により、虚血条件(低酸素+  
無グルコース)で10分間刺激した後、スライスを取り出  
しホモジネーターを調整した。Western blotting法によ  
り、各画分のγ-PKC(プロテインキナーゼC)量を測  
定した。刺激により、薬物未処置群においては、ミクロ  
ソーム画分のγ-PKC量は136%(無刺激群=100%)に増加  
し、γ-PKCのトランスクレーション(活性化)が認め  
られた。一方、本発明化合物1μMの処置によって、ミ  
クロソーム画分のγ-PKC量は90%となり、γ-PKC  
のトランスクレーションを有意に抑制した。

## 【0029】

【発明の効果】上記の評価例からR-( )-5-メチ  
ル-1-ニコチノイル-2-ピラゾリンは、グルタミ  
ン酸の遊離を抑制し、かつ同時にプロテインキナーゼCの

活性化を抑制することから、効果的にグルタミン酸毒性を軽減させ、グルタミン酸および／またはプロテインキナーゼCの関与する疾患である、神経性疼痛、線内障、糖尿病性網膜症、虚血性視神経網膜症、黄斑変性症、網＊

\* 网中心動脈閉塞症、網膜中心静脈閉塞症、網膜中心動脈分枝閉塞症、網膜中心静脈分枝閉塞症または未熟児網膜症等の治療および／または予防に有用である。

---

フロントページの続き

(72)発明者 横山 反郎  
千葉県茂原市東郷1900番地の1 三井製薬 10  
工業株式会社内